

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/007483 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 405/06,
417/04, 417/06, 493/04, A61K 31/426, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007663

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juli 2003 (15.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 32 094.2 15. Juli 2002 (15.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOL-
GISCHE FORSCHUNG GMBH (GBF) [DE/DE];
Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOEFLE, Gerhard
[DE/DE]; Alter Weg 12a, 38124 Braunschweig (DE).

(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Lieck,
Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

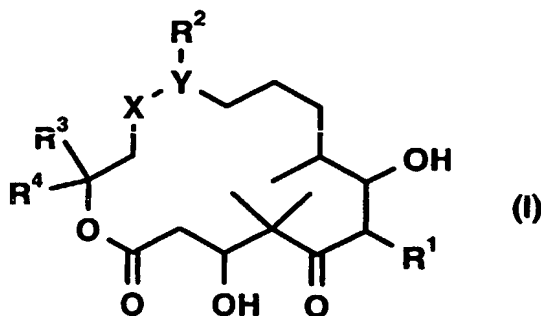
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL MACROCYCLES FOR THE TREATMENT OF CANCER DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE MAKROCYCLEN ZUR BEHANDLUNG VON KREBSERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to novel macrocycles of general
formula (I) and to the use thereof in the treatment of cancer diseases.

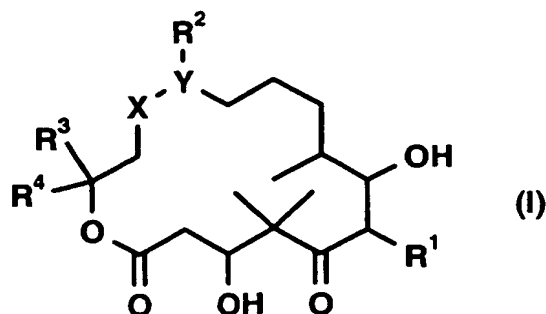
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Ma-
krocyclen der allgemeinen Formel (I) sowie deren Verwendung zur Be-
handlung von Krebserkrankungen.

Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität. Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen Studien zur Behandlung von Krebserkrankungen (Nicolaou et al. in Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et al. in Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue Epothilonartige Derivate bereitzustellen, die eine höhere Wirksamkeit bzw. bessere pharmakologische Eigenschaften als die Naturstoffe und die bisher bekannten Derivate aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

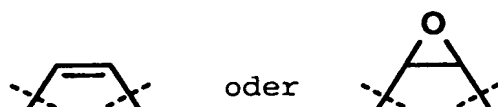


worin

R¹ ein C₁₋₆ Alkyl-, ein C₂₋₆ Alkynyl- oder ein C₂₋₆ Alkenylrest ist,

R² ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆ Alkylrest ist,

X-Y aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:



R³ ein Halogenatom, ein C₁₋₆ Alkyl-, ein C₂₋₆ Alkenyl- oder ein C₁₋₆ Heteroalkylrest ist,

R⁴ ein Bicycloaryl-, ein Bicycloheteroarylrest oder eine Gruppe der Formel -C(R⁵)=CHR⁶ ist,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist und

R⁶ eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppelbindungen bzw. Alkynylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkynyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome jeweils durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-, Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$, $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- , $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$, $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, wobei R^a ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, eine C_2 - C_6 -Alkenyl- oder eine C_2 - C_6 -Alkinylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, eine C_2 - C_6 -Alkenyl- oder eine C_2 - C_6 -Alkinylgruppe; R^c ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, eine C_2 - C_6 -Alkenyl- oder eine C_2 - C_6 -Alkinylgruppe; R^d ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, eine C_2 - C_6 -Alkenyl- oder eine C_2 - C_6 -Alkinylgruppe und Y^a eine direkte Bindung, eine C_1 - C_6 -Alkylen-, eine C_2 - C_6 -Alkenylen- oder eine C_2 - C_6 -Alkinylen-Gruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können.

Konkrete Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methyl-aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propylaminoethyl, Enolether, Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxy-carbonyl, N-Ethyl-N-Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril-, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-gruppen.

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl) cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2) aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4,5]decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decaliny-, Cubanyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome jeweils durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydro-furyl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-

Pyrazolinyll-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppen enthalten, z. B.

Alkylcycloalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinyllcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome jeweils durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl, Alkenyl, Alkinyll oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkinyllheterocycloalkyl, Heteroalkyl-cycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, wie beispielsweise

Bicycloaryl, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxy-phenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, wie beispielsweise Bicycloheteroaryl, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- und/oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S und/oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-cycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle

sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclo-hexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cyclo-alkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkyl-gruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome jeweils durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Heteroaralkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocyclo-alkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome jeweils durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroaralkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinyllheterocyclo-alkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyll-, Heteroarylheteroaralkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-,

Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalken-yl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylhetero-cycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Hetero-arylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkyl-heterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinoliny-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆ Alkynyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉ Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂ Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Schutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und z. B. in P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994 sowie in T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1999

beschrieben. Gängige Aminoschutzgruppen sind z. B. *t*-Butyloxycarbonyl- (Boc), Benzyloxycarbonyl- (Cbz, Z), Benzyl- (Bn), Benzoyl- (Bz), Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc), Allyloxycarbonyl- (Alloc), Trichlorethyloxycarbonyl- (Troc), Acetyl- oder Trifluoracetylgruppen.

Verbindungen der Formel (I), können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle *cis/trans*-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei R¹ eine Methylgruppe ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei R² ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei R³ eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Gruppe der Formel COOH ist (insbesondere eine Trifluormethylgruppe).

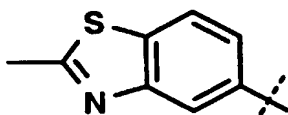
Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei R⁶ ein gegebenenfalls substituierter 5- oder 6-gliedriger Heteroarylrest mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt aus S, N und O ist.

Besonders bevorzugt ist R^6 ein gegebenenfalls substituierter Thiazolring oder Pyridinring.

Für die Reste bzw. Ausdrücke Bicycloaryl- und Bicycloheteroarylrest kann auch auf folgenden Stand der Technik verwiesen werden:

1. K. C. Nicolaou et al. Chemistry & Biology 7, 593 (2000)
2. K.-H. Altmann et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2765 (2000)
3. K. C. Nicolaou et al. Chem. Eur. J. 6, 2783 (2000)

Des weiteren bevorzugt ist R^4 eine Gruppe mit folgender Formel:



Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ einen oder mehrere Trägerstoffe und/oder ein oder mehrere Adjuvantien.

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

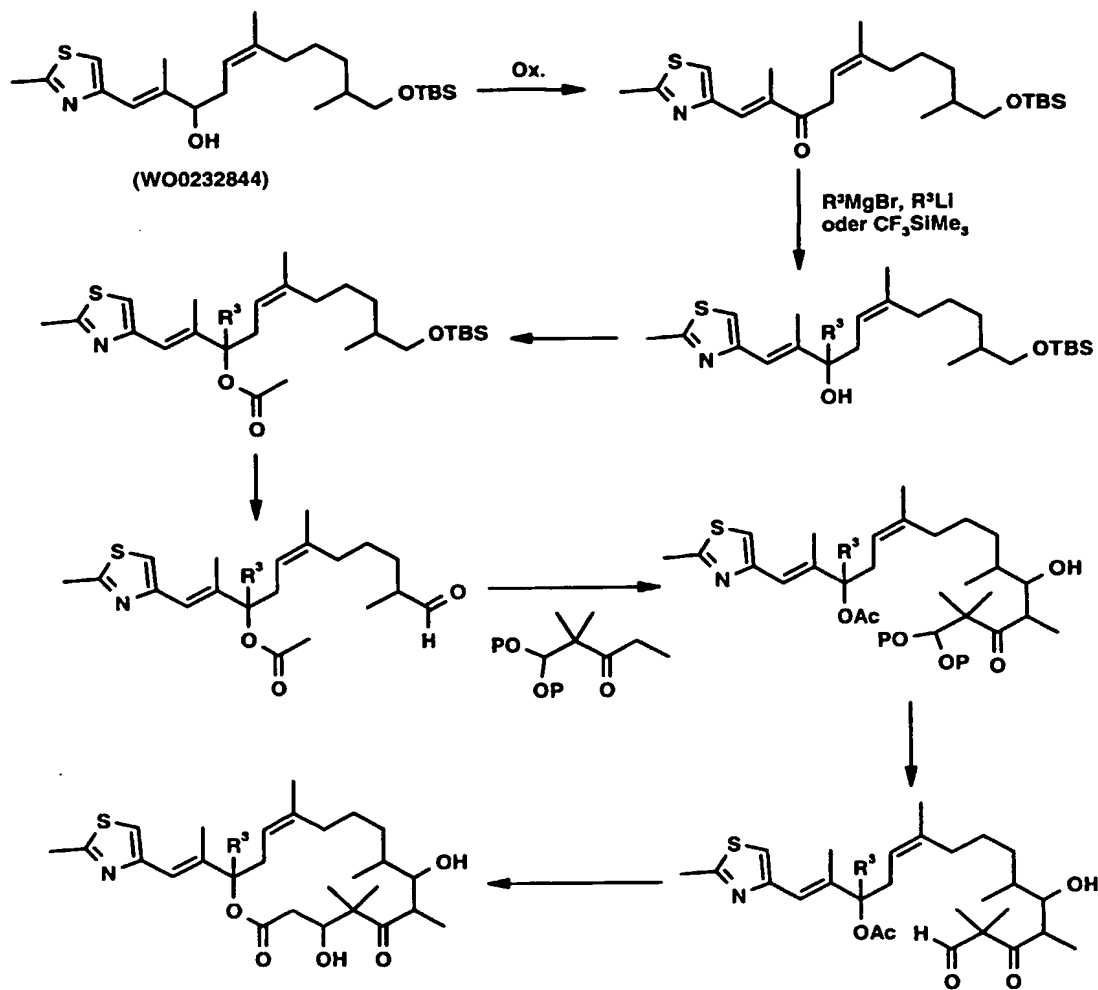
Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch

Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und/oder Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische und/oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische und/oder synthetische Öle, Wachs, Fett und/oder Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und/oder Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und/oder Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

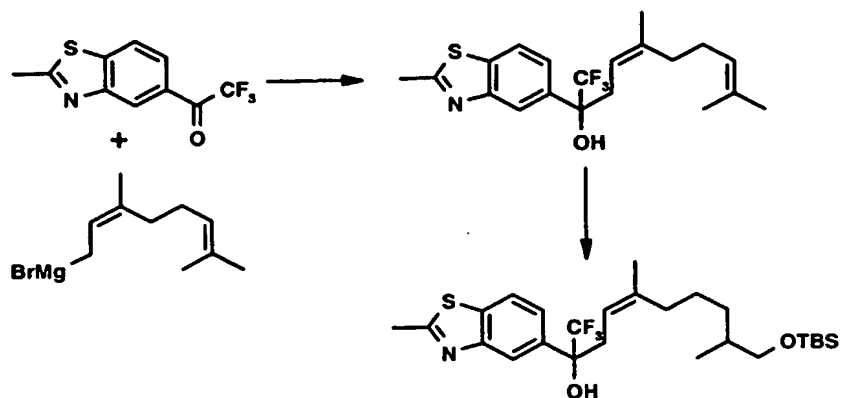
Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 1 μ g bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 10 μ g bis 25 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

Die Epothilonderivate der Formel (I) können nach folgendem Schema ausgehend von bekannten Verbindungen (WO0232844) mit Standardumsetzungen (Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045) hergestellt werden.



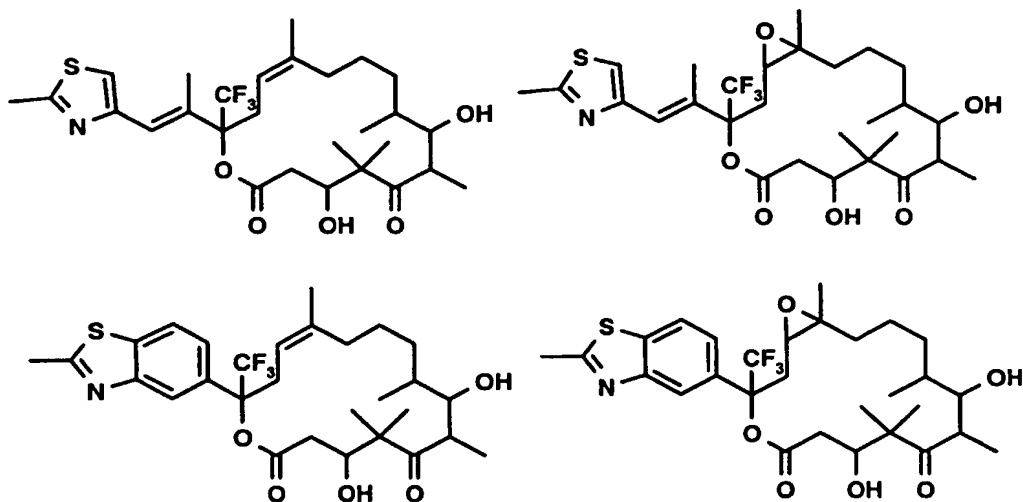
In diesem Schema ist P eine Standard-Schutzgruppe für Aldehyde wie z. B. Methyl bzw. beide Gruppen P sind zusammen eine CH_2CH_2 Gruppe.

Verbindungen mit R^4 gleich Bicycloheteroaryl können über folgende Zwischenstufen hergestellt werden:



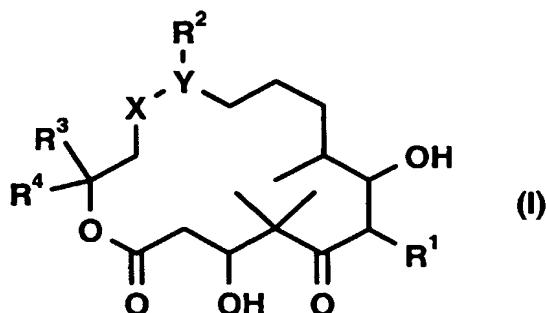
Die weitere Synthese folgt den bekannten Epothilonsynthesen.

Beispiele



Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

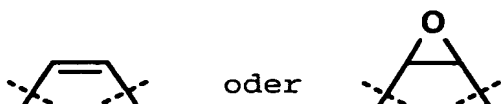


worin

R^1 ein C_{1-6} Alkyl-, ein C_{2-6} Alkynyl- oder ein C_{2-6} Alkenylrest ist,

R^2 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-6} Alkylrest ist,

X-Y aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:



R^3 ein Halogenatom, ein C_{1-6} Alkyl-, ein C_{2-6} Alkenyl- oder ein C_{1-6} Heteroalkylrest ist,

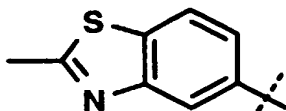
R^4 ein Bicycloaryl-, ein Bicycloheteroarylrest oder eine Gruppe der Formel $-C(R^5)=CHR^6$ ist,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist und

R⁶ eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen der Formel (I), wobei R¹ eine Methylgruppe ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R² ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R³ eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Gruppe der Formel COOH ist.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R³ eine Trifluormethylgruppe ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R⁶ ein gegebenenfalls substituierter 5- oder 6-gliedriger Heteroarylrest mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt aus S, N und O ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R⁶ ein gegebenenfalls substituierter Thiazolring oder Pyridinring ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R⁴ eine Gruppe mit folgender Formel ist:



9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und fakultativ einen oder mehrere Trägerstoffe und/oder ein oder mehrere Adjuvanzen enthält.
10. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/07663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D405/06 C07D417/04 C07D417/06 C07D493/04 A61K31/426
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02514 A (BRISTOL-MYERS) 21 January 1999 (1999-01-21) page 64; claims 1,3-5	1-4,9,10
A	NICOLAOU, K C: "CHEMICAL BIOLOGY OF EPOTHILONES" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 37, no. 15, August 1998 (1998-08), pages 2021-42, XP002131418 VERLAG CHEMIE. WEINHEIM., DE ISSN: 0570-0833 cited in the application page 2018 -page 2040	1,9,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 October 2003

Date of mailing of the international search report

14/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07663

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902514	A	21-01-1999	AU 731497 B2	29-03-2001
			AU 7972098 A	08-02-1999
			BG 104068 A	29-09-2000
			BR 9810555 A	15-08-2000
			CN 1270589 T	18-10-2000
			EE 200000013 A	15-08-2000
			EP 1019389 A2	19-07-2000
			HU 0103111 A2	29-04-2002
			JP 2002512634 T	23-04-2002
			LT 99153 A , B	25-08-2000
			LV 12569 A	20-11-2000
			LV 12569 B	20-04-2001
			NO 200000076 A	07-01-2000
			NZ 501198 A	28-09-2001
			PL 338003 A1	25-09-2000
			SK 181799 A3	06-08-2001
			TR 200000065 T2	21-11-2000
			US 6605599 B1	12-08-2003
			WO 9902514 A2	21-01-1999
			ZA 9805938 A	10-01-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07663

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D405/06 C07D417/04 C07D417/06 C07D493/04 A61K31/426
A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 02514 A (BRISTOL-MYERS) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Seite 64; Ansprüche 1,3-5	1-4,9,10
A	NICOLAOU, K C: "CHEMICAL BIOLOGY OF EPOTHILONES" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., Bd. 37, Nr. 15, August 1998 (1998-08), Seiten 2021-42, XP002131418 VERLAG CHEMIE. WEINHEIM., DE ISSN: 0570-0833 in der Anmeldung erwähnt Seite 2018 -Seite 2040	1,9,10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Oktober 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/10/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07663

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9902514	A	21-01-1999	AU 731497 B2 29-03-2001
			AU 7972098 A 08-02-1999
			BG 104068 A 29-09-2000
			BR 9810555 A 15-08-2000
			CN 1270589 T 18-10-2000
			EE 200000013 A 15-08-2000
			EP 1019389 A2 19-07-2000
			HU 0103111 A2 29-04-2002
			JP 2002512634 T 23-04-2002
			LT 99153 A ,B 25-08-2000
			LV 12569 A 20-11-2000
			LV 12569 B 20-04-2001
			NO 20000076 A 07-01-2000
			NZ 501198 A 28-09-2001
			PL 338003 A1 25-09-2000
			SK 181799 A3 06-08-2001
			TR 200000065 T2 21-11-2000
			US 6605599 B1 12-08-2003
			WO 9902514 A2 21-01-1999
			ZA 9805938 A 10-01-2000